

血必净联合前列地尔治疗糖尿病肾病的 临床疗效观察

李庆¹ 宋学君² 李志军¹

(1. 天津市第一中心医院中西医结合科, 天津 300192; 2. 天津中医药大学老年医学专业, 天津 300193)

【摘要】目的 探讨血必净注射液联合前列地尔对糖尿病肾病(DN)患者的临床疗效,从而为延缓DN进展提供依据。**方法** 将天津市第一中心医院中西医结合科收治的120例DN患者按随机数字表法分为4组,每组30例。对照组采用常规西药治疗;血必净组在常规西药治疗基础上加用血必净注射液40mL;前列地尔组在常规治疗基础上加用前列地尔10 μ g;血必净联合前列地尔组在常规西药治疗基础上加用血必净40mL和前列地尔10 μ g。4组疗程均为7d。观察治疗前及治疗7d后患者24h尿蛋白定量、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)的变化和不良反应发生情况。**结果** 治疗后各组24h尿蛋白定量、SCr及BUN均较治疗前有所下降,血必净联合前列地尔组上述各指标的下降程度均较血必净组和前列地尔组更明显,差异有统计学意义[24h尿蛋白(g/24h):0.59 \pm 0.20比1.06 \pm 0.50、1.08 \pm 0.47,SCr(μ mol/L):78.7 \pm 25.1比99.5 \pm 41.5、99.9 \pm 38.6,BUN(mmol/L):6.4 \pm 1.7比8.2 \pm 3.1、8.5 \pm 3.6,均 P <0.05]。**结论** 血必净联合前列地尔治疗DN能有效改善患者肾功能,降低24h尿蛋白定量,较单用血必净或前列地尔疗效良好。

【关键词】 糖尿病肾病; 前列地尔注射液; 血必净注射液; 血肌酐; 尿素氮; 24h尿蛋白

Clinical observation on therapeutic effect of Xuebijing combined with alprostadil for treatment of diabetic nephropathy Li Qing*, Song Xuejun, Li Zhijun. *Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin First Central Hospital, 300192 Tianjin, China
Corresponding author: Li Zhijun, Email: doctorzhijun@aliyun.com

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of Xuebijing injection combined with alprostadil on treatment of diabetic nephropathy (DN) in order to provide a basis for delaying the progress of DN. **Methods** One hundred and twenty DN patients admitted and treated in department of integrated traditional Chinese and western medicine of Tianjin First Central Hospital were enrolled, and they were divided into four groups according to the random number table (each group 30 cases). The conventional western medicine treatment was applied in all the four groups, additionally, Xuebijing injection 40 mL was given to the patients in Xuebijing group, alprostadil injection 10 μ g was used in alprostadil group and Xuebijing injection 40 mL combined with alprostadil injection 10 μ g was administered in the Xuebijing combined with alprostadil group. The therapeutic course was 7 days in the four groups. The changes of quantitative 24 hours urinary protein, serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN) levels and occurrences of adverse reactions were observed before and after treatment for 7 days. **Results** After treatment, the quantitative 24 hours urinary protein, SCr and BUN levels were decreased in all groups, and compared with Xuebijing group and alprostadil group, the indexes of the Xuebijing combined with alprostadil group were decreased more significantly [24 hours urinary protein (g/24 h): 0.59 \pm 0.20 vs. 1.06 \pm 0.50, 1.08 \pm 0.47, SCr (μ mol/L): 78.7 \pm 25.1 vs. 99.5 \pm 41.5, 99.9 \pm 38.6, BUN (μ mol/L): 6.4 \pm 1.7 vs. 8.2 \pm 3.1, 8.5 \pm 3.6, all P <0.05]. **Conclusions** Xuebijing injection combined with alprostadil for treatment of patients with DN can effectively improve their renal function, reduce the quantitative 24 hours urinary protein, and compared with the effect of simply using alprostadil or Xuebijing, the combined method has better curative effect.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Alprostadil injection; Xuebijing injection; Serum creatinine; Urea nitrogen; 24 hours urinary protein

糖尿病肾病(DN)是由于长期慢性高血糖所导致的肾小球微血管病变,以持续性蛋白尿为主要临床表现,早期病理改变为肾小球高灌注、高压、高滤过以及肾小球肥大,进而出现肾小球系膜基质增生、肾小管间质纤维化,最后导致肾小球硬化、肾功

能衰竭。根据糖尿病的临床表现属于中医“消渴”、“水肿”、“虚劳”、“关格”等范畴,病机主要是阴虚热盛、水湿浊毒瘀内生。流行病学调查显示,到2015年,世界范围内已有4.15亿成年人患有糖尿病,其中中国患者占1/4,居全世界第1位,同时预测,到2040年将有6.42亿人患有糖尿病^[1]。因此,寻找和研究对DN切实有效的防治措施受到了医务工作者的高度关注。本研究旨在探讨血必净联合前列地

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.017

基金项目:天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题(13115)

通讯作者:李志军, Email: doctorzhijun@aliyun.com

尔治疗 DN 的临床疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选及排除标准: 病例均符合中华中医药学会肾病分会制定的 DN 诊断标准,治疗前均获得患者知情同意。排除非糖尿病肾脏疾病者,观察过程中对血必净过敏者,同时参加其他临床研究者,不接受本研究所有安排者,不能随访者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料及分组: 选择 2013 年 10 月至 2015 年 12 月天津市第一中心医院中西医结合科病房住院的 120 例 DN 患者,按随机数字表法分为对照组、血必净组、前列地尔组、血必净联合前列地尔组,每组 30 例。

1.3 治疗方法: 4 组患者均给予优质低蛋白糖尿病饮食、控制血糖和血压、降脂等常规治疗,研究过程中使用的口服降糖药或胰岛素不变,空腹血糖控制在 5.6~7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 < 11.1 mmol/L。血必净组在常规治疗基础上静脉滴注(静滴)血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产)40 mL + 0.9% 生理盐水 250 mL;前列地尔组在常规治疗基础上静滴前列地尔(商品名凯时,北京泰德制药公司生产)10 μg + 0.9% 生理盐水 250 mL;血必净联合前列地尔组在西医常规治疗基础上静滴血必净联合加用前列地尔注射液,剂量同上。4 组疗程均为 7 d。

1.4 观察指标: 检测治疗前后 24 h 尿蛋白定量、肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)等指标,并记录所有患者治疗过程中出现的不良反应。

1.5 统计学处理: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据满足正态分布、方差齐采用 *t* 检验,不满足正态分布采用非参数检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较(表 1): 4 组患者性别、年龄、病程等基线资料均衡,差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),有可比性。

表 1 4 组患者基线资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
对照组	30	14	16	63.5 ± 7.8	5.8 ± 2.5
血必净组	30	15	15	64.9 ± 11.7	6.0 ± 2.8
前列地尔组	30	13	17	63.1 ± 9.5	5.6 ± 2.7
联合组	30	17	13	65.6 ± 7.3	5.9 ± 2.6

2.2 各组治疗前后临床指标的变化(表 2): 治疗后 4 组 24 h 尿蛋白、SCr 及 BUN 均较治疗前有所下降,且以联合组的下降程度较其余 3 组更为明显(均 *P* < 0.05)。

表 2 4 组治疗前后 24 h 尿蛋白定量及 SCr、BUN 的变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	24 h 尿蛋白 (g/24 h)	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)
对照组	治疗前	30	1.43 ± 0.68	133.9 ± 47.1	11.4 ± 4.7
	治疗后	30	1.38 ± 0.56 ^d	122.0 ± 36.9	11.0 ± 4.3
血必净组	治疗前	30	1.48 ± 0.65	132.2 ± 61.7	10.9 ± 4.4
	治疗后	30	1.06 ± 0.50 ^{ab}	99.5 ± 41.5 ^{ab}	8.2 ± 3.1 ^{ab}
前列地尔组	治疗前	30	1.53 ± 0.68	127.4 ± 57.3	11.9 ± 5.4
	治疗后	30	1.08 ± 0.47 ^{abc}	99.9 ± 38.6 ^{ab}	8.5 ± 3.6 ^{ab}
联合组	治疗前	30	1.46 ± 0.47	136.3 ± 61.8	11.3 ± 5.6
	治疗后	30	0.59 ± 0.20 ^{abcd}	78.7 ± 25.1 ^{abc}	6.4 ± 1.7 ^{abc}

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照组比较,^b*P* < 0.05;与前列地尔组比较,^c*P* < 0.05

2.3 不良反应发生情况: 各组治疗前后均无不良反应发生。

3 讨论

在糖尿病的众多并发症中, DN 是最重要的微血管并发症之一,临床表现为持续蛋白尿,约 30%~50% 的糖尿病患者可发展为 DN^[2],也是 1 型糖尿病的主要死亡原因。DN 的病理损害主要表现为细胞外基底膜增厚、细胞外基质(ECM)异常积聚、肾小球肥大及滤过功能受损、肾小管异常、肾小球硬化和肾衰竭^[3]。DN 的发病与糖代谢紊乱、细胞因子异常表达、肾脏血流动力学改变、炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及前列腺素系统失衡等多种因素有关。其中血流动力学异常是引起 DN 的重要原因,而 RAAS 和前列腺素系统的失衡也是与 DN 发病存在密切联系的因素,其可导致肾内血流高压及高滤过,诱导肾小球硬化的发生^[4-5]。同时高糖状态也可引起促凝因子释放导致凝血功能异常,出现高凝倾向,形成微血栓堵塞肾小球毛细血管,从而促进肾小球硬化,发生蛋白尿^[6]。而近年来许多的学者认为, DN 同时也是一种炎症反应,炎症反应存在于 DN 发生发展中的各个阶段。

对于 DN 的早期诊断,大多认为如果 6 个月连续尿液检查两次尿蛋白排泄率在 30~300 mg/24 h,并排除其他引起增加的原因即可诊断为早期 DN。因此,一但发现早期 DN,应进行有效的干预,阻止

其向临床 DN 及肾功能不全发展。为避免发展成为终末期肾病赢得了宝贵的时间。

血必净注射液在临床主要用于多器官功能障碍综合征(MODS)、脓毒症等危重症的治疗^[7],但近年来有研究显示,血必净注射液对治疗肾脏疾病有效果,能改善肾功能。主要体现在:①降低体内内毒素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及 D-二聚体水平,阻断内/外源性凝血途径的激活,延长出凝血时间,改善体内高凝状态,阻断异常凝血过程,改善肾功能^[8-11];②调控炎症反应,抑制糖尿病肾脏疾病肾内转化生长因子- β 1(TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、白细胞介素-6(IL-6)的高表达^[12-13],减少炎性细胞浸润,减轻肾小球 ECM 的沉积^[14-15];③降低 VEGF、可溶性受体(sFLT-1)的水平、抑制蛋白酶激活受体 1(PAR1)信号途径,从而保护内皮细胞,改善血管内皮功能,降低血管通透性,改善组织血流动力学^[16-18]。

前列地尔是前列腺素 E1 的脂微球载体制剂,具有很强的舒张血管平滑肌、抑制去甲肾上腺素释放,强有力扩张肾及全身动静脉血管床的作用^[19],并可通过降低肾上腺髓质^[20]和内皮素(ET-1)而扩张血管,降低肾小球毛细血管静水压,减轻毛细血管损伤;也是一种血小板抑制剂,能有效抑制机体内血小板聚集状态,从而改善微循环灌注^[21];降低纤维蛋白原(Fib)和三酰甘油(TG)水平,纠正血液高凝状态^[22];抑制肾素原醛固酮系统活性,调节肾素-血管紧张素系统(RAS)和前列腺素系统的平衡,降低出球动脉阻力,减少肾小球内压上升,降低尿蛋白的滤过^[23]。

本研究采用血必净联合前列地尔治疗 DN,结果显示能显著降低患者 24 h 尿蛋白,短期内改善肾功能效果明显,不良反应小,疗效高于单独应用这两种药物。因此早期、多疗程应用血必净联合前列地尔能有效减少患者尿蛋白,改善肾功能,具有一定的临床推广及应用价值。

参考文献

- [1] IDF. IDF diabetes atlas 7th edition [EB/OL]. (2015-03-11) [2015-05-09]. www.diabetesatlas.org.
- [2] 张国艳,张浩,牛效清.前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效[J].当代医学,2012,18(4):145-146.

- [3] 周秀,陈功德,赵冬雨.贝那普利联合金水宝治疗糖尿病肾病疗效观察[J].中国中西医结合急救杂志,2013,20(3):182-183.
- [4] 谭薇.糖尿病肾病病因与治疗研究进展[J].中国保健营养(下旬刊),2013,23(5):2778.
- [5] Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy [J]. Nephron Physiol, 2007, 106(2): p26-31.
- [6] 马晓梅.低分子肝素治疗糖尿病肾病疗效分析与评价[J].临床合理用药杂志,2011,4(24):28-29.
- [7] 廉彦昕,张嘉莉,李兢.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中国疗养医学,2012,21(6):515-516.
- [8] 王醒,吕海,陈明祺,等.血必净注射液对脓毒症患者肾脏保护作用的临床研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(5):371-374.
- [9] 孙茜,李银平.血必净治疗脓毒症凝血功能障碍的研究进展[J].中国中西医结合急救杂志,2014,21(6):476-480.
- [10] 唐丽群,彭娜,潘志国,等.血必净注射液对严重脓毒症患者凝血指标及预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(3):132-136.
- [11] 李兰,陈立,吕波,等.血必净注射液对急性肺血栓栓塞症干预作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):42-45.
- [12] 张彦荣,吴文新,张峰,等.血必净对大鼠肢体缺血再灌注后肾脏 NF- κ B 的表达及影响[J].中国普通外科杂志,2010,19(12):1306-1310.
- [13] 杜樱洁,王庆全.血必净对糖尿病肾病血清 IL-6、TNF- α 的影响[J].中外健康文摘,2012,(40):91-92.
- [14] 李志军,刘红栓,王今达.血必净对慢性肾功能不全残存肾单位保护作用的研究 // 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2005 年全国危重病急救医学学术会议论文集[C]. 广州, 2005. 天津:中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 2005:4.
- [15] 孟强.血必净对 2 型糖尿病肾病相关炎症因子的影响[D].苏州:苏州大学,2009.
- [16] 何健卓,谭展鹏,张敏州,等.血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J].中华危重病急救医学,2015,27(2):127-132.
- [17] 喻文,罗红敏.血必净可通过抑制蛋白酶激活受体 1 信号途径减轻热损伤诱导的内皮屏障破坏[J].中华危重病急救医学,2015,27(8):648.
- [18] 吕杰,杨劲松,李童,等.血必净注射液对脓毒性休克大鼠器官微观结构的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):46-50.
- [19] 李勇,唐捷.前列地尔的药理研究进展[J].西南军医,2006,8(6):79-81.
- [20] 费蕾,刘杰,阮鹏.前列腺素 E1 对糖尿病肾病模型大鼠肾上腺髓质的影响[J].四川医学,2010,31(1):13-15.
- [21] 刘焕乐.前列地尔注射液治疗老年糖尿病肾病 34 例的临床疗效观察[J].中国老年学杂志,2012,32(2):377-378.
- [22] 王国华,由波.前列地尔治疗糖尿病肾病临床研究[J].吉林医学,2012,33(1):99.
- [23] 朱征西.前列地尔治疗慢性肾衰竭的疗效及其机制研究[J].中国全科医学,2012,15(26):3058-3061.

(收稿日期:2016-03-17)
(本文编辑:邸美仙 李银平)

欢迎订阅《中华危重病急救医学》杂志 CN 12-1430/R